



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 196 36 343 C 1

⑳ Aktenzeichen: 196 36 343.8-44
㉔ Anmeldetag: 30. 8. 96
㉕ Offenlegungstag: —
㉖ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 23. 10. 97

⑤① Int. Cl.⁸:
C07 F 7/18
C 07 D 277/24
C 07 D 493/04
C 07 D 319/06
C 07 D 263/20
C 07 F 7/02
// (C07D 493/04,
303:00,313:00)

DE 196 36 343 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉗ Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉘ Erfinder:
Schinzer, Dieter, Prof. Dr., 38108 Braunschweig, DE;
Limberg, Anja, 38102 Braunschweig, DE; Böhm,
Oliver M., 38118 Braunschweig, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 41 38 042 A1

⑤④ Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B

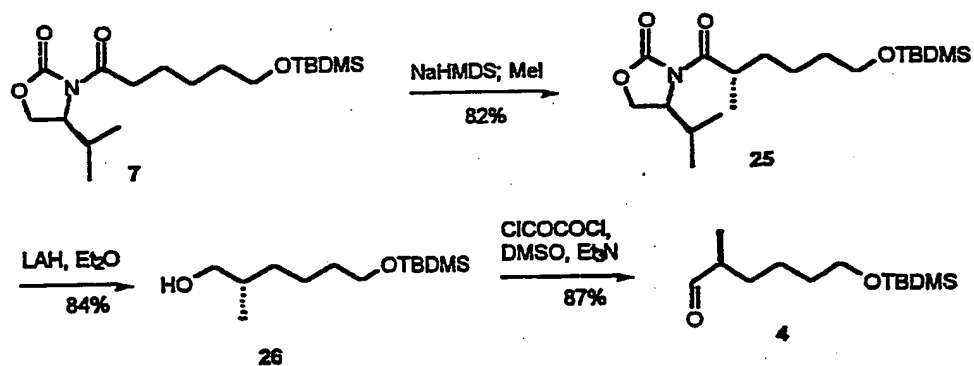
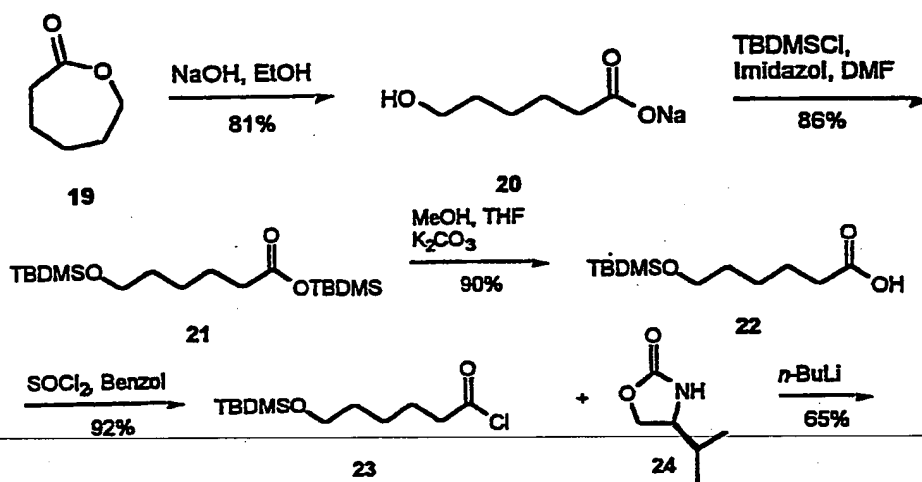
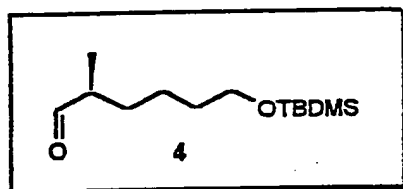
⑤⑦ Es werden Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese
von Epothilon A und B beschrieben.
Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganis-
men hergestellt werden können und die Taxol ähnliche
Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in
der Arzneimittelchemie besitzen.

DE 196 36 343 C 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Schema 3

Synthese von Segment 4



Abkürzungen: OTBDS = tert.-Butyldimethylsilyloxy-Rest
 TBDMSCl = tert.-Butyldimethylsilylchlorid
 HMDS = Hexamethyldisilazan
 LAH = Lithiumaluminiumhydrid

Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 4

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat 20 wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle Chem. Ber. 1971, 104, 1387 – 1399 aus ω -Caprolacton 19 hergestellt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothil n A und B. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen. Diese Epothilone A und B werden innerhalb des Standes der Technik in DE 41 38 042 C2 und in European Chemistry Chronicle, Vol. 1/ No. 1 S. 7—10 beschrieben.

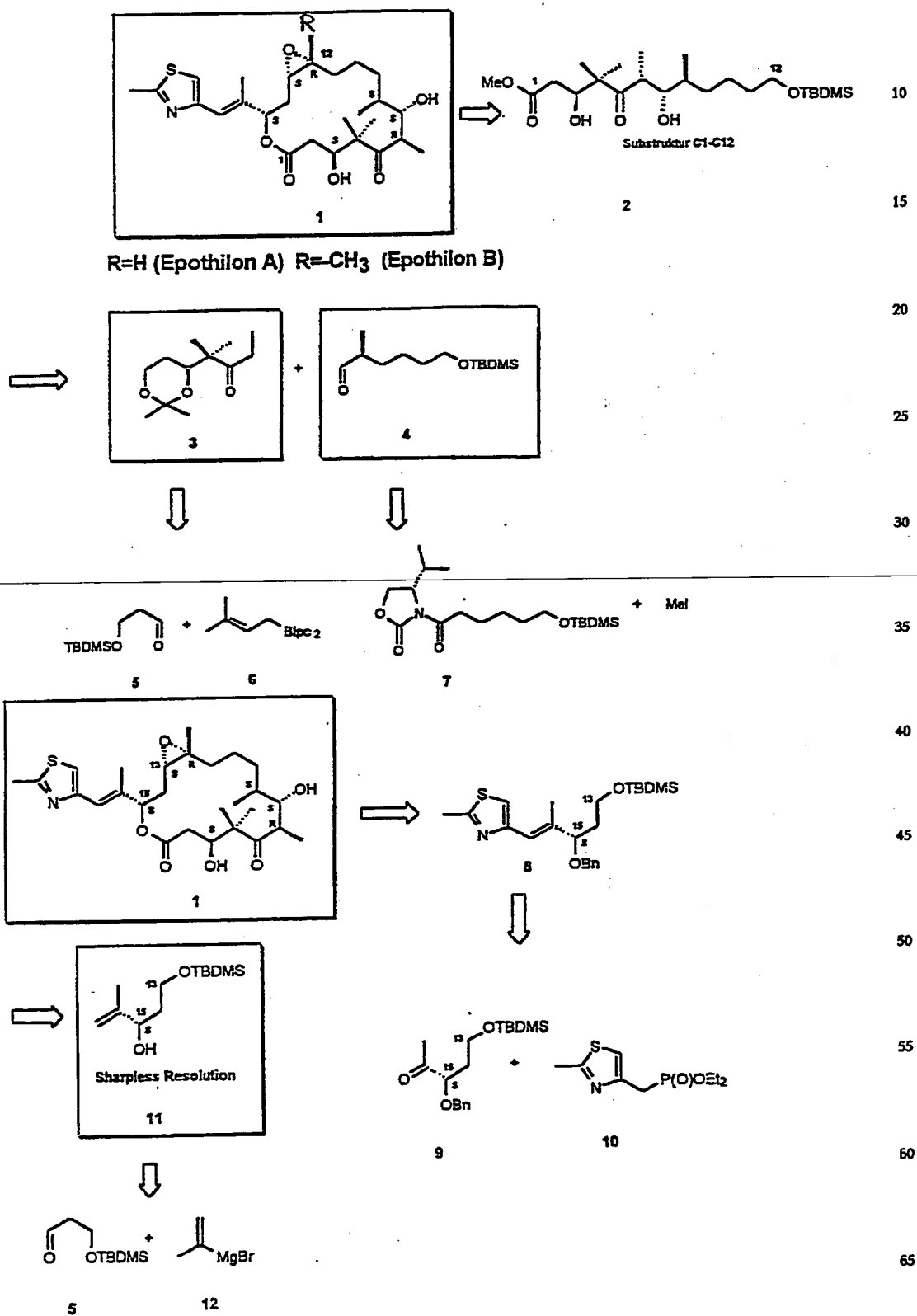
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zwischenprodukte für die Totalsynthese von Epothilon A und B bereitzustellen, die es erlauben, die Naturstoffe einfach herzustellen und ebenso die Strukturen in der üblichen Art und Weise zu variieren, um Verbindungen mit stärkeren bzw. nebenwirkungsärmeren Eigenschaften herzustellen zu können.

Zunächst erfolgt die Beschreibung der Synthesestrategie, danach die detaillierte Synthese der Schlüsselsegmente, 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-on 3, 6-[(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexanal 4, dem Thiazolderivat 8 und (4S,6S)-10-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on (dem Aldolreaktionsprodukt aus 3 und 4 und (3S,6R,7S,8S)-7-Benzyloxy-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-12-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecansäure 87. Diese Synthone werden zwangsläufig benötigt, um die Naturstoffe stereospezifisch erstellen zu können. Das folgende Schema zeigt den retrosynthetischen Weg, auf welchem Wege die Naturstoffe synthetisiert werden (nachveröffentlicht in Chem. Eur. J. 1996, 2,1477).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Schema 1

Retrosynthetische Analyse



THIS PAGE BLANK (USPTO)

schusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1R)-(-)-Camphansäurechlorid erhalten werden und ergab eine optische Aktivität (ee) von 92%.

Allgemeine Daten: $C_{14}H_{30}O_2Si$, FG = 258.47 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q).

Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 16

Es werden 278 mg (1.076 mmol) des Alkohols 15 in 13 ml Aceton gelöst und 400 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies $CuSO_4$ zugegeben. Dann werden 20 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml CH_2Cl_2 zugetropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges. $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und die wäßrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids 16 entsprechend einer Ausbeute von 81%.

Allgemeine Daten: $C_{11}H_{20}O_2$, FG = 184.28 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q).

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 17

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids 16 in 18 ml THF gelöst und 14 ml wäßriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionsmischung wird 400 μ l (0.031 mmol, 0.02 equiv) OsO_4 -Lösung (2.5%ig in tert-Butanol) zugetropft. Nach 10 min. werden 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv) $NaIO_4$ portionsweise über einen Zeitraum von 20 min. zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2×1.0 equiv) $NaIO_4$ addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds 17 entsprechend einer Ausbeute von 76%.

Allgemeine Daten: $C_{10}H_{18}O_3$, FG = 186.25 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q).

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 18

Eine Lösung von 268 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 17 in 4 ml Diethylether wird bei 0°C mit 528 μ l (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von $EtMgBr$ in Diethylether versetzt. Man läßt 2 h bei 0°C rühren, erwärmt auf RT und läßt eine weitere Stunde rühren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wäßriger NH_4Cl -Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 18, entsprechend einer Ausbeute von 80%.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{24}O_3$, FG = 216.31 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s), Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s), Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q).

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3

W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1625—1627.
Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 18 in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und 64 A Molsiebkugeln und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) 4-Methylmorpholin N-OXID (NMO) zugegeben. Nach 10 min Rühren werden 6 mg Tetrapropylammonium-perruthenat(VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 Äquivalente) addiert und 4 Stunden bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 3, entsprechend einer Ausbeute von 86%.

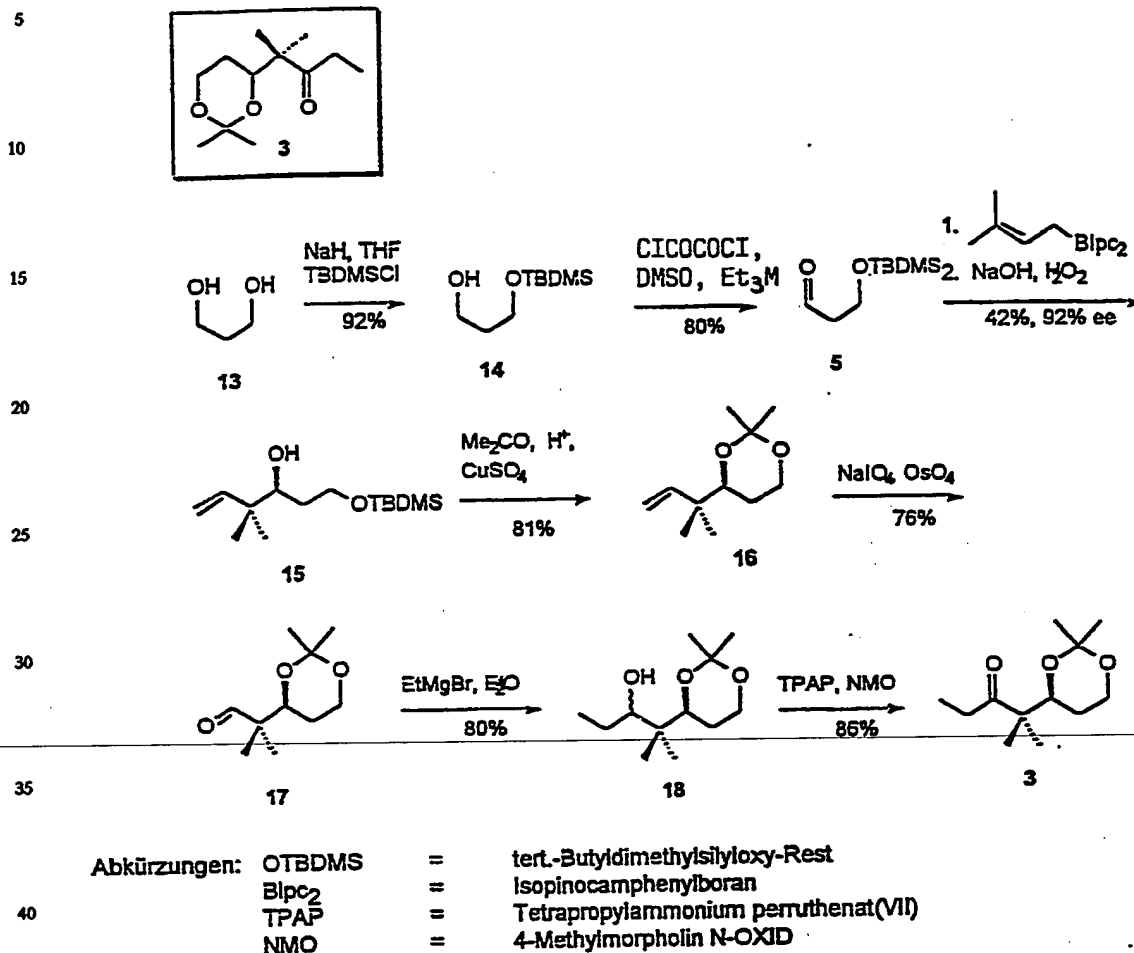
Allgemeine Daten: $C_{12}H_{22}O_3$, FG = 214.30 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Schema 2

Synthese von Segment 3



Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 3

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on)

Das 3-[(tert.-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal 5 wird ausgehend von Propan-1,3-diol 13 hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, J. Org. Chem. 1986, 51, 3388–3390, zum 3-[(tert.-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol 14 monosilyliert wird, das anschließend mit DMSO/Oxalylchlorid zum Aldehyd 5 oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Cséreg, U. Hacksell, J. Org. Chem. 1994, 59, 1139–1148).

Darstellung von 1-[(tert.-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol 15

(H.C. Brown, P.K. Jadhav, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1215–1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, J. Org. Chem. 1986, 51, 432–439).
 Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von Isopinocampheylboran (Ipc_2BH) (7.34 mmol, hergestellt aus (–)-Pinen [99%, 97% optische Aktivität (ee)] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, J. Org. Chem. 1982, 47, 5065–5069; H.C. Brown, B. Singaram, J. Org. Chem. 1984, 49, 945–947) in 2.6 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 bar/1 h), (0.5 mm/2 h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv) Aldehyd 5 zugetropft. Man löst 12 h bei -78°C rühren und läßt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30%iger H_2O_2 -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml H_2O und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098 mmol) des Alkohols 15, entsprechend einer Ausbeute von 42%. Die Bestimmung des Enantiomerenüber-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

über MgSO_4 engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether : Pentan = 1 : 6).
Man erhält 2.749 g 27 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl

Allgemein Daten: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$; FG = 230.43

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q),
-5.53 (q).

(S)-1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 11

Man löst 600 mg 2 (2.60 mmol) und 91.5 mg (-)-Diisopropyltartrat (0.391 mmol) unter N_2 in 10.4 ml abs. CH_2Cl_2 und versetzt mit 180 mg gepulvertem, frisch aktiviertem Molsieb. Als interner Standard für die GC werden 100 ml n-Decan dazugegeben. Man kühlt auf -20°C ab und gibt unter Rühren 74 mg Titan(IV)-isopropylat (0.260 mmol) dazu. Nach 30 min. wird ein aliquoter Teil von etwa 4 Tropfen entnommen und bei 0°C mit einer Mischung von je etwa 0.15 ml Ether und Eisen(II)-sulfat-Zitronensäure-Lösung (s. unten) aufgearbeitet. Die org. Phase dient als t₀-Probe für die GC. Man gibt 610 ml einer ca. 3 M-Lösung von t-Butylhydroperoxid in Isooctan (1.82 mmol) dazu. Die Reaktionsmischung wird im Kühlschrank bei -22°C aufbewahrt. Ein- bis zweimal täglich werden Proben entnommen und wie oben aufgearbeitet. Die jeweilige Konzentration von 11 wird gaschromatographisch bestimmt. Nach 118 h wird die Reaktion bei etwa 50%-iger Umsetzung von 27 abgebrochen. Bei -20°C wird eine frisch angesetzte, auf 0°C gekühlte Lösung von 3.3 g Eisen(II)-sulfat-heptahydrat und 1.1 g Zitronensäuremonohydrat in 10 ml dest. Wasser dazugegeben. Nach 20 min kräftigem Rühren ohne weitere Kühlung wird die Mischung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die ges. org. Phasen werden auf ca. 10 ml eingengt und bei 0°C 30 min. lang mit 3 ml NaOH-Lsg. (30% in ges. NaCl-Lsg.) gerührt. Es wird wiederum dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

Flashchromatographische Reinigung (Ether : Pentan = 1 : 6) liefert 274 mg 11 (1.19 mmol; 46% des Eduktes) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$; FG = 230.43

(c = 1, CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$; ee = 90% (berechnet durch Integration der olefinischen ^1H -NMR-Signale sowie des ^1H -NMR-Signals der C-4-Methylprotonen der diastereomeren Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-a-Methoxy-a-trifluor-methylphenyllessigsäurechlorid, S(+)-MTPA-Cl).

Die absolute Konfiguration des überwiegenden Enantiomers wurde nach der Methode von MOSHER durch Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-MTPA-Cl bzw. R(-)-MTPA-Cl bestimmt.

(S)-3-Benzoyloxy-1-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-penten 28

70 mg einer Suspension von 35% Kaliumhydrid in Mineralöl (0.609 mmol) werden unter N_2 mit 0.5 ml abs. THF versetzt und auf 0°C gekühlt. Man gibt 1.5 ml Benzylbromid (12.6 mmol) dazu. Unter Rühren wird eine Lösung von 117 mg 11 (0.508 mmol) und 3 mg Tetra-n-butylammoniumiodid (8 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegossen. Nach 15 min läßt man auf RT erwärmen. Es wird 19 h gerührt, danach werden 8 ml ges. NH_4Cl -Lsg. eingespritzt. Die Mischung wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. und einmal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Hauptteil des noch vorhandenen Benzylbromides bei RT im Hochvakuum abgezogen. Flashchromatographische Reinigung (Ether : Petrolether = 1 : 100) liefert 96 mg 28 (0.299 mmol; 59% d.Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$; FG = 320.54

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40 (d), 113.54 (t), 80.03 (d), 70.07 (t), 59.71 (t), 37.18 (t), 25.97 (q), 18.30 (s), 16.75 (q), -5.28 (q), -5.31 (q).

(S)-3-Benzoyloxy-5-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanone 9

Zu einer Mischung aus 1.5 ml THF und 1.5 ml Wasser werden 38 mg 28 (118 mmol) gegeben. 48 mg einer Lsg. von 25% OSO_4 in t-Butanol (4.7 mmol) werden mit 0.5 ml THF gemischt und dazugegossen. Es wird 5 min gerührt; dann werden 127 mg NaIO_4 (590 mmol) dazugegeben. Nach 12 h kräftigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung in 20 ml Ether gegossen und mit 5 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert zweimal mit Ether, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und engt ein. Flashchromatographische Reinigung (Ether : Pentan = 1 : 4) liefert 14 mg 9 (43.4 mmol; 37% d.Th.) als graubraunes Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$; FG = 322.53

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): d = 211.00 (s), 137.67 (s), 128.51 (d), 127.94 (d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43 (q).

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazol 29

Die Verbindung 29 wird durch Ringschluß von L-Cystein-methylester-hydrochlorid mit Acetaldehyd, anschließender Dehydrierung über MnO_2 und Reduktion der M-thylestergrupp durch LAH hergestellt.

Allgemeine Daten: $\text{C}_5\text{H}_7\text{NOS}$; FG = 129.19; CAS-Nr. [76632-23-0]

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): d = 167 (s), 156.0 (s), 114.4 (d), 60.5 (t), 19.0 (q).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester 21

E. J. Corey, A. Venkanteswarlu, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6190—6191.
 Eine Mischung aus 200 g (12.97 mmol) des Salzes 20, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan : DE = 4 : 1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 21, entsprechend einer Ausbeute von 85%.
 Allgemeine Daten: $C_{18}H_{40}O_3Si_2$, FG = 360.69 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure 22

nach D.R. Morton, J.L. Thompson, J. Org. Chem. 1978, 43, 2102—2106.
 Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung 21 in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K_2CO_3 in 44 ml H_2O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung auf pH 4—5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) der Carbonsäure 22, entsprechend einer Ausbeute von 90%.
 Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_3Si$, FG = 246.42 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid 23

J. Tanaka, Bull. Chem. Jpn. 1992, 65, 2851—2853.
 Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) Carbonsäure 22 in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) Thionylchlorid ($SOCl_2$) versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige $SOCl_2$ aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des Säurechlorids 23. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropylloxazolidin-2-on 7

A. Gonzalez, Synth. Comm. 1991, 21, 1353—1360.
 Eine Lösung von 755 mg (5.845 mmol) (4S)-4-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon 24 in 8 ml THF wird auf $-78^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit 4.0 ml (6.43 mmol, 1.1 equiv) einer n-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) versetzt. Anschließend wird bei $-78^\circ C$ innerhalb von 2 min eine Lösung von 1.703 g (6.43 mmol, 1.1 equiv) Säurechlorid 23 in 7 ml THF zugegeben. Man läßt auf RT erwärmen und versetzt mit 11 ml einer 1 M wäßrigen K_2CO_3 -Lösung und läßt 15 min rühren. Es wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 1.352 g (3.78 mmol) der Verbindung 7, entsprechend einer Ausbeute von 65%.
 Allgemeine Daten: $C_{19}H_{35}NO_4Si$, FG = 357.56 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 173.22 (s), 154.02 (s), 63.26 (t), 62.94 (t), 58.32 (d), 35.47 (t), 32.52 (t), 28.32 (d), 25.92 (q), 25.36 (t), 24.18 (t), 18.29 (s), 17.92 (q), 14.61 (q), -5.34 (q).

Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 25

D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757—6761.
 Es werden 1.231 ml (1.231 mmol, 1.1 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf $-78^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit einer auf $0^\circ C$ gekühlten Lösung von 400 mg (1.119 mmol) Oxazolidinon 7 in 3.5 ml THF versetzt. Man läßt 30 min bei $-78^\circ C$ rühren, addiert 793 mg (5.593 mmol, 5 equiv) Methyljodid gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran und läßt für 4 h bei $-78^\circ C$ rühren. Anschließend wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet, mit Diethylether extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt, wobei das in geringem Maße entstandene unerwünschte Diastereomer leicht abgetrennt werden kann. Man erhält 328 mg (0.917 mmol) des methylierten Produkts 25, entsprechend einer Ausbeute von 82%.
 Allgemeine Daten: $C_{19}H_{37}NO_4Si$, FG = 371.59 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 177.13 (s), 153.60 (s), 63.13 (t), 62.95 (t), 58.38 (d), 37.63 (d), 32.83 (t), 32.78 (t), 28.37 (d), 25.92 (q), 23.50 (t), 18.29 (s), 17.89 (q), 17.76 (q), 14.63 (q), -5.33 (q).

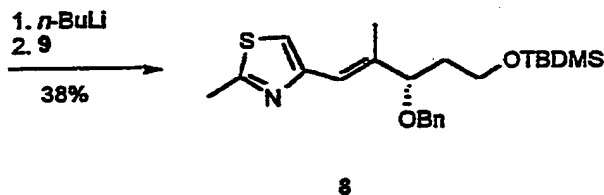
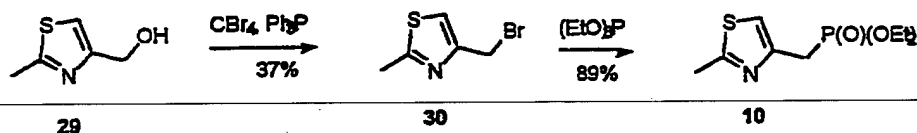
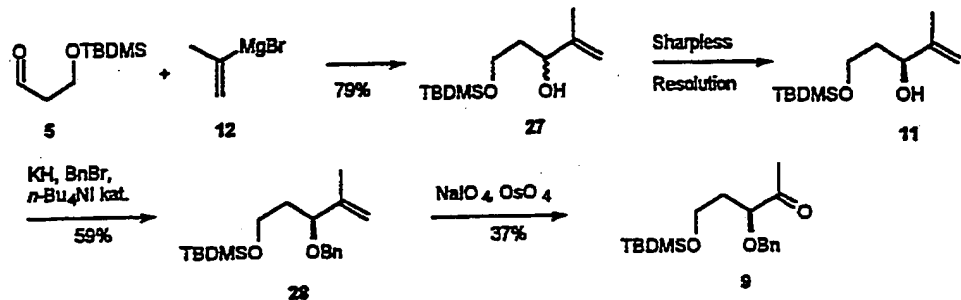
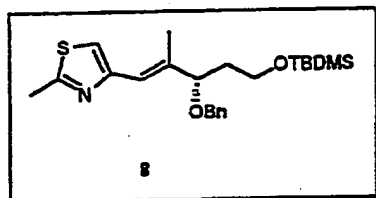
Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26

D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757—6761.
 Zu einer auf $0^\circ C$ gekühlten Lösung von 168 mg (0.452 mmol) der Verbindung 25 in 3 ml Diethylether wird über einen Zeitraum von 40 min mit Hilfe einer Dosierpumpe 452 μl (0.452 mmol, 1 equiv) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in Diethylether zugegeben. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere LAH-Lösung zugegeben bis die Umsetzung vollständig ist. Es wird gequenchet durch

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Schema 4

Synthese von Segment 2



Abkürzungen: OTBDMS = tert.-Butyldimethylsilyloxy-Rest
 TBDMSCl = tert.-Butyldimethylsilylchlorid
 BnBr = Benzylbromid
 Bn = Benzyl

Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 8

3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

Allgemeine Daten: $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$; FG = 188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q).

1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 27

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 15 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) unter N_2 werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Grignardreaktion anspricht. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft, bis alle Magnesium-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 5 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 min rühren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH_4Cl -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Man trocknet

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4-Brommethyl-2-methylthiazol 30

Man löst 60 mg 29 (0.464 mmol) in 1 ml abs. Ether und gibt unter Rühren 47 mg Triphenylphosphin (0.511 mmol) und 169 mg Tetrabrommethan (0.511 mmol) dazu. Nach 16 h Rühren (RT) wird der Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und flashchromatographisch gereinigt (Ether : Pentan = 1 : 5). Man erhält 33 mg 30 (0.172 mmol; 37% d.Th.) als helles bräunliches Öl.

Allgemeine Daten: C_5H_6BrNS ; FG = 192.08

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 166.91 (s), 151.63 (s), 117.25 (d), 27.11 (t), 19.25 (q).

Verbindung 10

150 mg 1 (0.78 mmol) und 300 ml Triethylphosphit (1.75 mmol) werden 1.5 Stunden lang auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Ether/Methanol = 19 : 1) liefert 173 mg 10 (89% d. Th.) als schwach gelbliches Öl.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 165.44 (s), 145.96 (ds, $^2J(C,P)$ = 8.2 Hz), 115.67 (dd, $^3J(C,P)$ = 7.4 Hz), 62.19 (dt, 2 C, $^2J(C,P)$ = 6.4 Hz), 29.35 (dt, $^1J(C,P)$ = 141 Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2 C, $^3J(C,P)$ = 6.0 Hz).

(Anmerkung: Bei den zweifachen Angaben zur Signalmultiplizität bezieht sich das führende Zeichen auf die im Spektrum sichtbare durch C,P-Kopplung verursachte Multiplizität und das folgende Zeichen auf die durch C,H-Kopplung verursachte, im Standardspektrum unsichtbare Multiplizität.)

(S,4E)-3-Benzoyloxy-1-(tert.butylidimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-8

Unter N_2 werden 33 mg 10 (132 mmol) in 2 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C gekühlt. Man tropft 78 ml n-BuLi-Lsg. (15% in Hexan; 125 mmol) dazu und läßt 45 min rühren. Anschließend wird bei -78°C eine Lösung von 35 mg Methylketon 9 (109 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegeben. Nach langsamer Erwärmung auf RT läßt man noch 40 h rühren und gibt dann 10 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionsmischung. Es wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit wenig Wasser und einmal mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Pentan-/Dichlormethan = 1 : 1, dann 1 : 2) liefert 17 mg (38% d. Th.) als farbloses Öl.

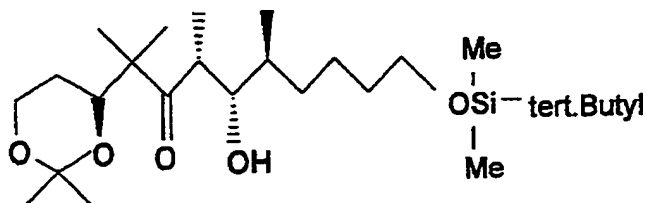
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2 C), 127.77 (d, 2 C), 127.41 (d), 121.33 (d), 115.67 (d), 82.00 (d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3 C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25 (q), -5.31 (q).

Darstellung von

(4S,6S)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on

Zu einer Lösung von 23 mg Diisopropylamin (0.227 mmol, leq.) in ml Tetrahydrofuran (THF) werden bei 0°C 142 ml (0.227 mmol, 1 Äquivalente) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 49 mg (0.227 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 35 min. bei -78°C gerührt. Anschließend werden 55 mg (0.224 mmol, 0.99 eq.) (S)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexanal 4 zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung gestoppt und auf RT erwärmt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 49 mg (0.107 mmol, 48%) (4S,6S)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on 80 des Aldolprodukts als farbloses Öl.

^{13}C -NMR (50 MHz, C_6D_6): 98.50 (s), 74.93 (d), 74.65 (d), 63.25 (t), 59.70 (t), 51.56 (s), 41.70 (d), 35.82 (d), 33.67 (t), 33.05 (t), 30.01 (q), 26.17 (q), 25.37 (t), 23.32 (t), 21.53 (q), 19.01 (q), 18.69 (q), 18.51 (s), 15.63 (q), 9.63 (q).



80

Gemäß konventioneller Methoden wird der Benzylether hergestellt, um 81 zu erhalten; es können hier auch andere Hydroxylschutzgruppen verwendet werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

die Zugabe von 17 ml Wasser, 17 ml 15%iger wäßriger NaOH-Lösung und 52 ml Wasser. Anschließend wird über grobes Kieselgel mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether r = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 94 mg (0.381 mmol) des Alkohols 26, entsprechend einer Ausbeute von 84%.

Allgemeine Daten: $C_{13}H_{30}O_2Si$, FG = 246.46 g/mol

5 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51 (q), -5.29 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4

10 D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757 - 6761.

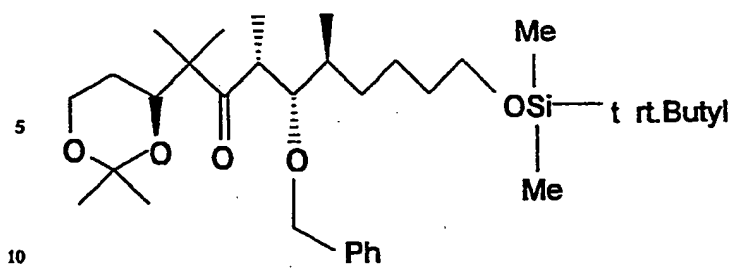
Eine Lösung aus 64 mg (0.505 mmol, 1.4 equiv) Oxalylchlorid in 2 ml CH_2Cl_2 wird auf $-78^\circ C$ gekühlt und 79 mg (1.011 mmol, 12.8 equiv) DMSO addiert. Nach 5 min wird eine Lösung aus 89 mg (0.361 mmol) des Alkohols 26 in 1 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Man läßt 30 min bei $-78^\circ C$ rühren und addiert dann 161 mg (1.589 mmol, 4.4 equiv) NEt_3 . Man ersetzt das $-78^\circ C$ Kältebad durch ein $30^\circ C$ -Bad und läßt eine weitere Stunde rühren. Anschließend

15 wird mit 5.2 ml Pentan verdünnt, mit 3.4 ml einer 1 M wäßrigen $NaHSO_4$ -Lösung und 3 mal mit je 3.4 ml Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 77 mg (0.315 mmol) des Aldehyds 4, entsprechend einer Ausbeute von 87%.

Allgemeine Daten: $C_{13}H_{28}O_2Si$, FG = 244.45 g/mol

20 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 205.24 (d), 62.81 (t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25 (q), -5.32 (q).

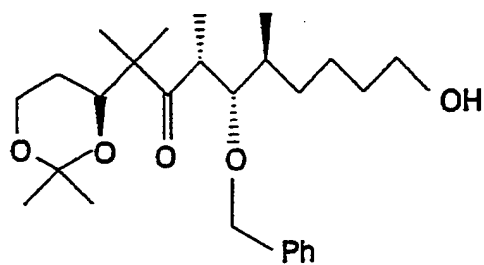
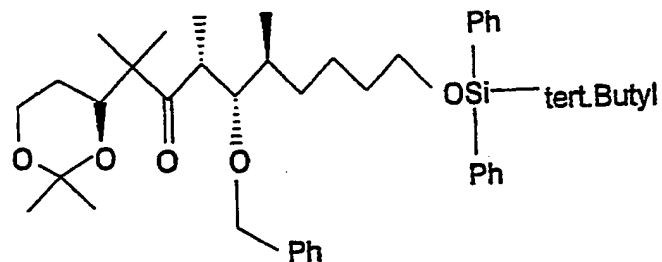
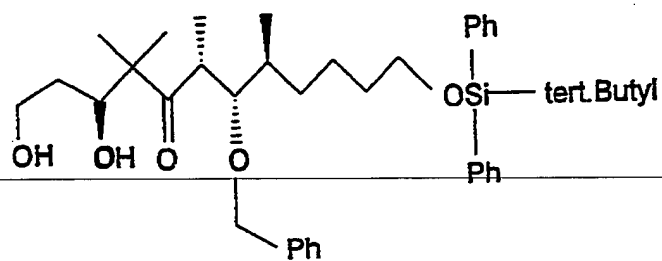
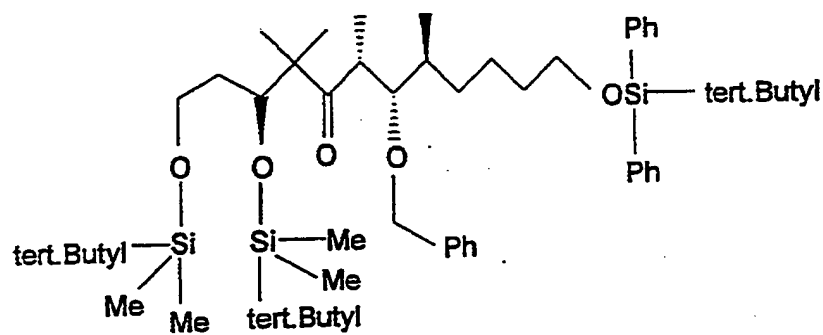
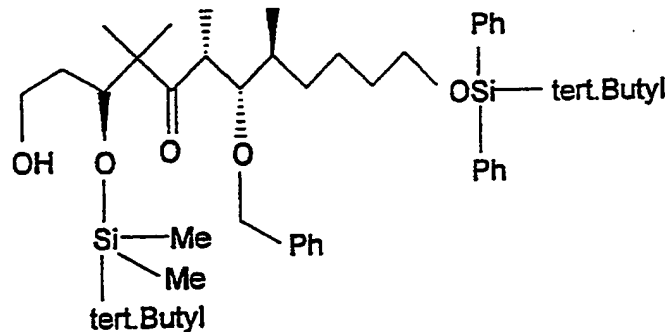
THIS PAGE BLANK (USPTO)



Die Stufenfolge bis 86 ist aus dem Stand der Technik zu entnehmen, konventionelle Schutzgruppenchemie.

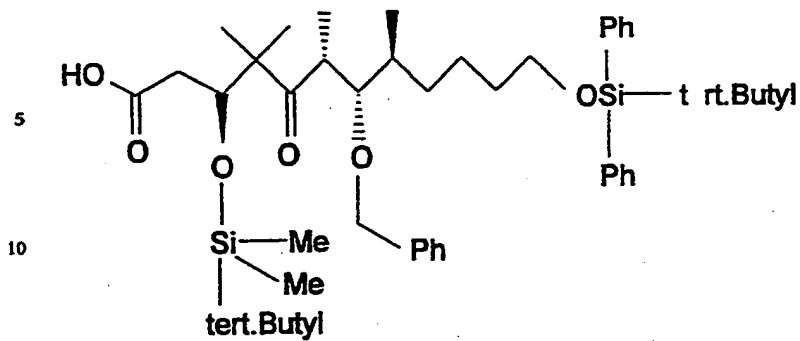
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Schema 5

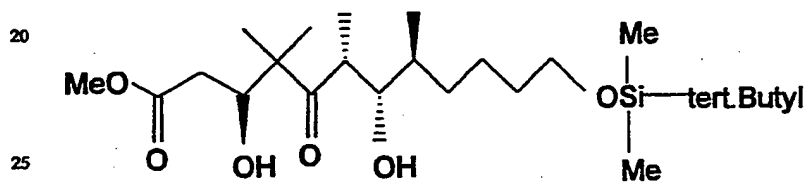
8283848586

Durch Oxidation, z. B. Pyridiniumdichromat wird die Carbonsäure 87 erhalten

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Die Veresterung zu 2 erfolgt hier beispielsweise mit DMAP/DCCl (Angew. Chem. 90, (1978), S. 556).



Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1—5, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen. Ebenso Derivate der Verbindungen gemäß Ansprüche 1—5, die an den Hydroxyl-, Carbonyl- oder Carboxylgruppen andere Schutzgruppen tragen, die gemäß Methoden aus dem Stand der Technik herstellbar sind.

Patentansprüche

1. 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3.
2. 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4.
3. (S,4E)-3-Benzoyloxy-1-(tert.butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-ethylthiazol-4-yl)-pent-4-en 8.
4. (4S,6S)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on 80.
5. 3S,6R,7S,8S)-7-Benzoyloxy-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-12 (tert.-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecansäure 87.
6. Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1—5.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, SALLY LESLEY HEDLEY, B.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 29 Parkholme Road, London E8 3AG.
2. That I am well acquainted with the German and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of German Patent Application No 196 36 343.8 filed on 30th August 1996.
- 4.. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 25TH DAY OF NOVEMBER 1998

Sally Hedley.

SALLY HEDLEY

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

Certificate

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT of Berlin/Germany filed at the German Patent Office on 30th August, 1996, a Patent Application entitled

"Intermediates in the total synthesis of epothilon A and B".

The attached document is a correct and accurate reproduction of the original supporting document of this Patent Application.

The Application has provisionally been given in the German Patent Office the symbols C 07 F and C 07 D of the International Patent Classification.

Seal of the German
Patent Office

Munich, 8th July, 1997

The President of the German Patent Office

By order

(signature)

Mackus

File reference: 196 36 343.8

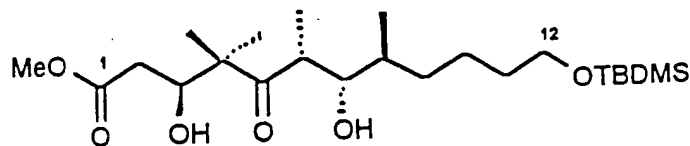
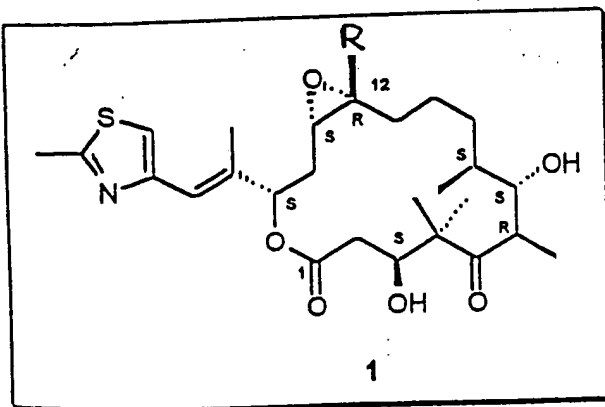
Intermediates in the total synthesis of epothilon A and B

The invention relates to intermediates in the total synthesis of epothilon A and B.

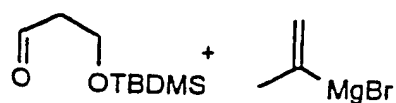
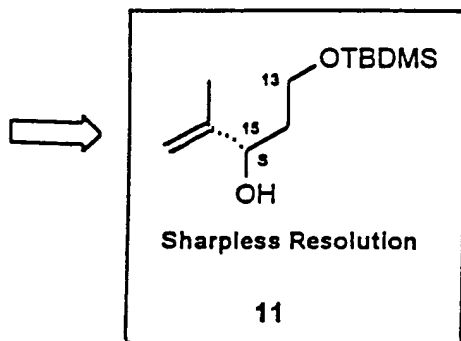
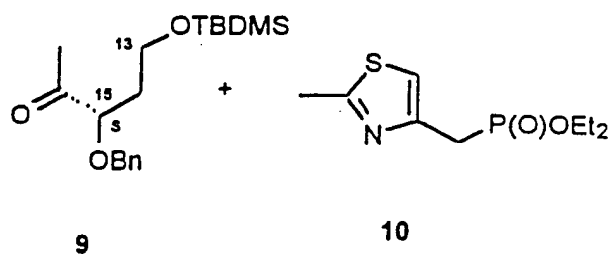
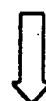
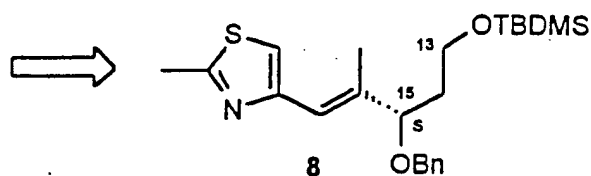
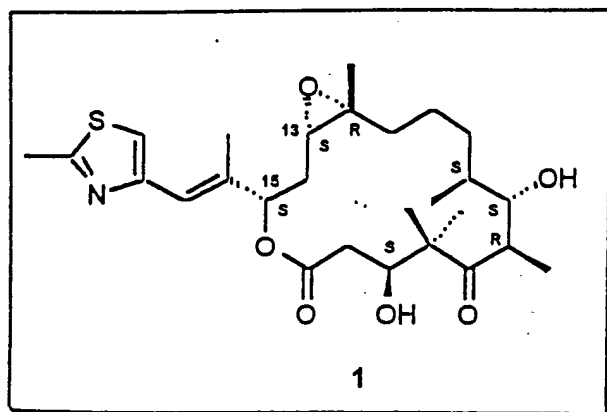
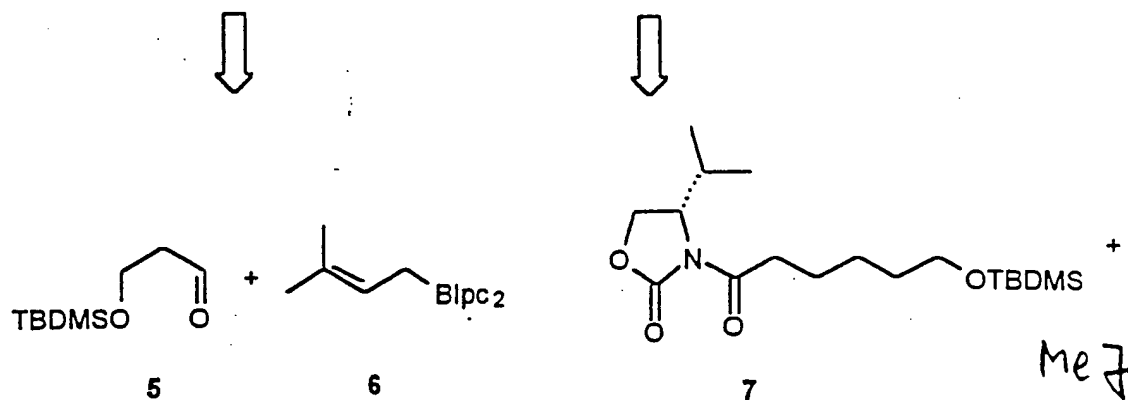
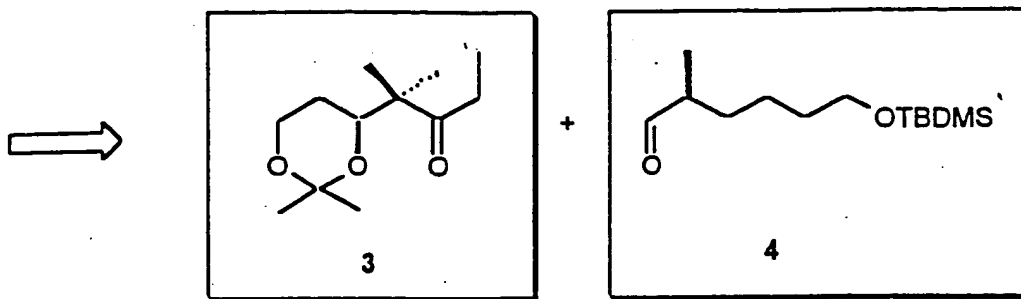
Epothilon A and B are natural substances that can be produced by microorganisms and have similar properties to taxol and are therefore of special interest in medicinal chemistry. These epothilons A and B are described in the prior art in DE 41 38 042 C2 and in European Chemistry Chronicle, Vol. 1/No. 1, pages 7-10.

The aim of the present invention is to provide intermediates for the total synthesis of epothilon A and B that allow the natural substances to be produced simply and also allow the structures to be varied in the customary manner in order that compounds having properties that are more potent or give rise to fewer side-effects can be produced.

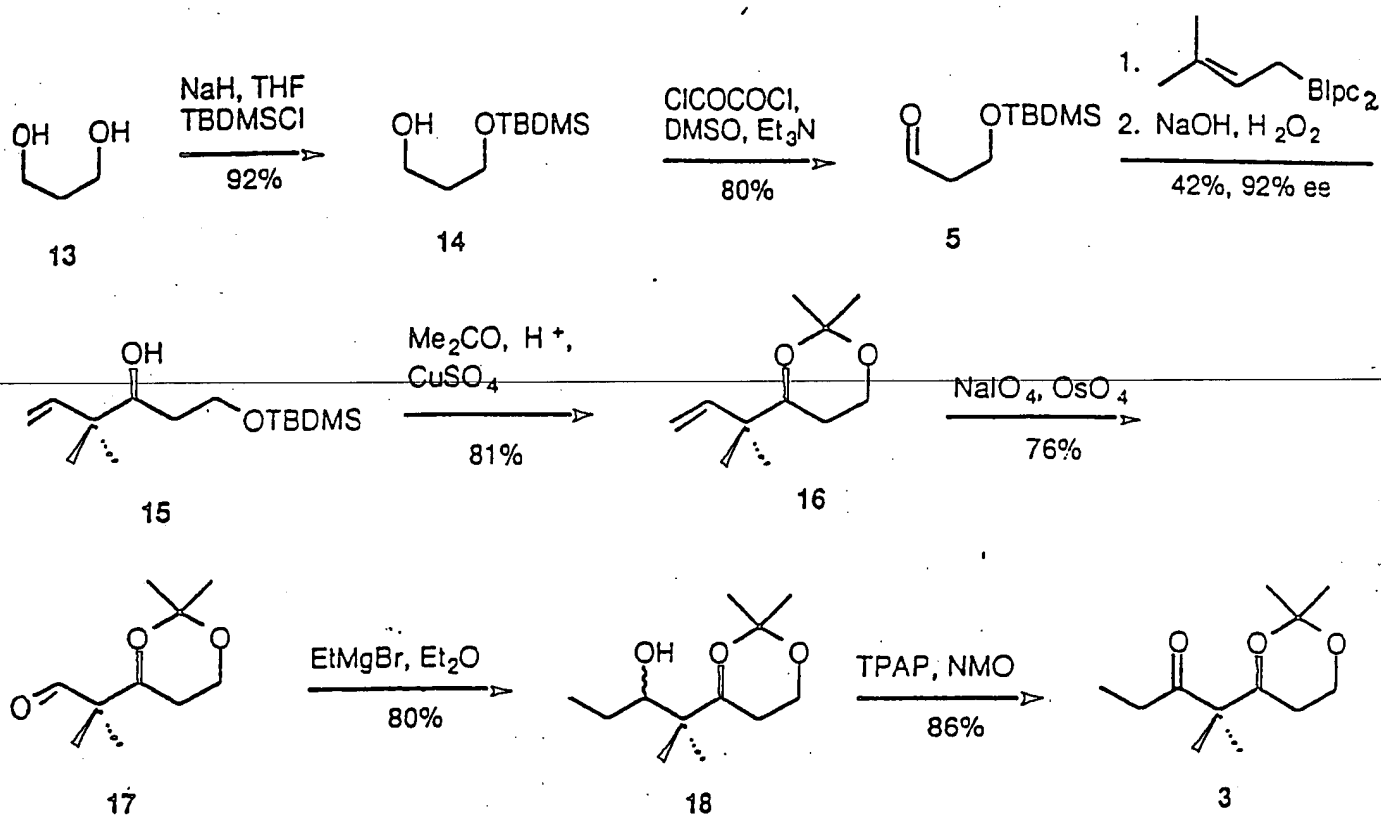
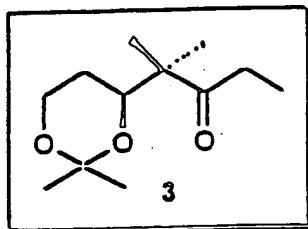
First of all the synthesis strategy will be described, followed by the specific synthesis of the key segments 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-one-3, 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4, the thiazole derivative 8 and (4*S*,6*S*)-10-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-one (the aldol reaction product of 3 and 4 and (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-7-benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-12-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecanoic acid methyl ester, the 7-benzyl ether of 2. These synthons are a necessary requirement in order to be able to produce the natural substances stereospecifically.



R = H, CH₃
epothilon A and B



Synthesis of segment 3:



Working procedures for the synthesis of segment 3

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one):

The 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propanal **5** is prepared starting from propane-1,3-diol **13** by first monosilylating in accordance with a method of P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390, to form 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol **14** which is then oxidised with DMSO/oxalyl chloride to form the aldehyde **5** (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csšregh, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1139-1148).

Preparation of 1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol 15

(H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat and P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 432-439).

500 mg (7.34 mmol, 1 equiv.) of 3-methyl-1,2-butadiene are slowly added dropwise to a suspension, cooled to -25°C, of Ipc_2BH (7.34 mmol, prepared from (-)- α -pinene [99%, 97% ee] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945-947 [4]) in 2.6 ml of THF and the reaction mixture is stirred at -25°C for 6 hours. The THF is then pumped off at RT (14 mm Hg/1 hour), (0.5 mm/2 hours) and the residue is dissolved in 10.5 ml of diethyl ether. The solution is cooled to -78°C and 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv.) of aldehyde 5 are added dropwise thereto. The reaction mixture is stirred at -78°C for 12 hours and then heated to room temperature. 10.7 ml of 3N NaOH solution and then 4.4 ml of 30% H_2O_2 solution are added and the reaction mixture is heated under reflux for 2 hours. The organic phase is separated off, washed with 15 ml of H_2O and 15 ml of saturated NaCl solution, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 2:1 and 800 mg (3.098 mmol) of the alcohol 15 are obtained, corresponding to a yield of 42%. The determination of the enantiomeric excess was effected by gas chromatographic analysis of the diastereoisomeric compounds which are obtained on esterification of the alcohol with (1R)-(-)-camphanic acid chloride and gave an ee value of 92%.

General data: $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, formula weight = 258.47 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

Preparation of 4-(1,1-dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane 16

278 mg (1.076 mmol) of the alcohol 15 are dissolved in 13 ml of acetone, and 400 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv.) of anhydrous CuSO_4 are added. Then 20 drops of a solution of 0.1 ml of glacial acetic acid in 1 ml of CH_2Cl_2 are added dropwise and stirring is carried out at RT for 12 hours. If starting material can still be detected by thin-layer chromatography, further acid solution is added until the reaction is complete. For working up, the reaction mixture is poured into saturated NaHCO_3 solution and the aqueous phase is extracted with DE. The combined organic phases are dried over MgSO_4 and concentrated using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 2:1. 161 mg (0.87 mmol) of the acetonide 16 are obtained, corresponding to a yield of 81%.

General data: $C_{11}H_{20}O_2$, formula weight = 184.28 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

Preparation of 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyde 17

286 mg (1.55 mmol) of the acetonide 16 are dissolved in 18 ml of THF, and 14 ml of aqueous phosphate buffer pH 7 are added. 400 μ l (0.031 mmol, 0.02 equiv.) of OsO_4 solution (2.5% in *tert*-butanol) are added dropwise to the reaction mixture, which is stirred vigorously. After 10 minutes, 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv.) of $NaIO_4$ are added in portions over a period of 20 minutes. The mixture is stirred vigorously at RT and after 24 hours and after 48 hours a further 332 mg (each 1.55 mmol, 2x1.0 equiv.) of $NaIO_4$ are added. After 55 hours the phases are separated; the aqueous phase is extracted with DE and the combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 1:1. 221 mg (1.19 mmol) of the aldehyde 17 are obtained, corresponding to a yield of 76%.

General data: $C_{10}H_{18}O_3$, formula weight = 186.25 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

Preparation of 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 18

At 0°C, 528 μ l (1.58 mmol, 1.1 equiv.) of a 3M solution of $EtMgBr$ in DE are added to a solution of 268 mg (1.44 mmol) of the aldehyde 17 in 4 ml of diethyl ether. The mixture is stirred at 0°C for 2 hours, heated to RT and stirred for a further one hour. For working up, saturated aqueous NH_4Cl solution is added and then water is added until the precipitate dissolves. The aqueous phase is extracted with DE, and the combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 1:1. 251 mg (1.16 mmol) of the alcohol 18 are obtained, corresponding to a yield of 80%.

General data: $C_{12}H_{24}O_3$, formula weight = 216.31 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s),

Diastereoisomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s),

Diastereoisomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q)

Preparation of 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one 3

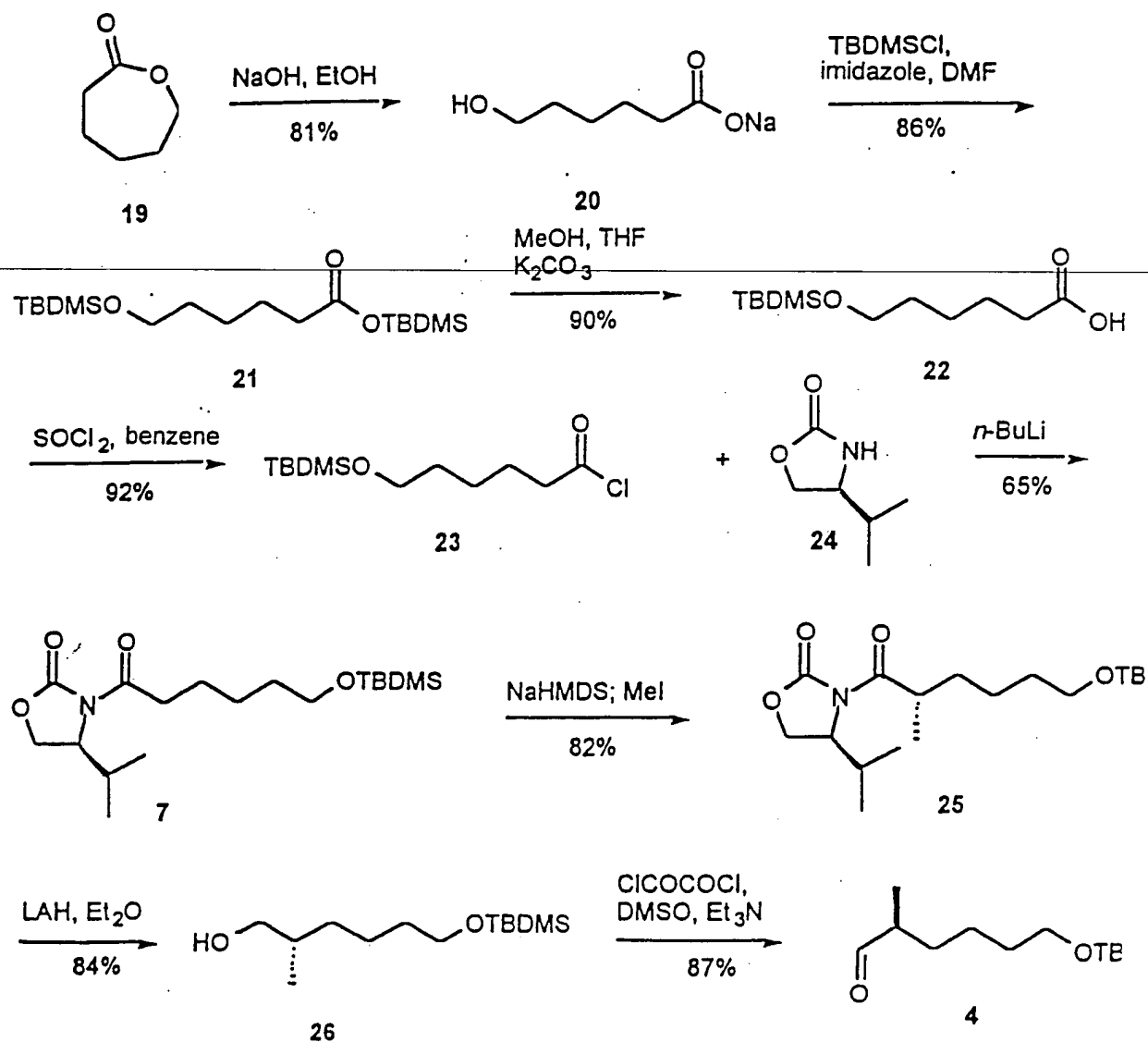
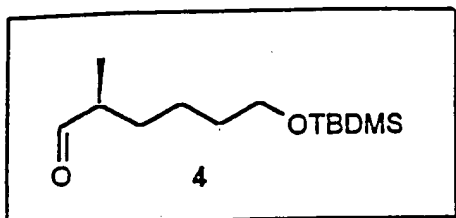
W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627 [5]

70 mg (0.32 mmol) of the alcohol **18** are dissolved in 5 ml of CH₂Cl₂, and 6 4Å molecular sieve beads and 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv.) of NMO are added. After stirring for 10 minutes, 6 mg of TPAP (0.016 mmol, 0.05 equiv.) are added and stirring is carried out at RT for 4 hours. The reaction mixture is then concentrated using a rotary evaporator and purified directly by column chromatography with pentane:DE = 1:1. 60 mg (0.28 mmol) of the ethyl ketone **3** are obtained, corresponding to a yield of 86%.

General data: C₁₂H₂₂O₃, formula weight = 214.30 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

Synthesis of segment 4:



Working procedures for the preparation of segment 4:

The sodium 6-hydroxyhexanoate **20** is prepared from ϵ -caprolactone **19** in accordance with a procedure of Wulff, Krüger and Röhle, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1387-1399 [6].

Preparation of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid silyl ester **21** [7]

A mixture of 2.00 g (12.97 mmol) of the salt **20**, 25 ml of DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv.) of TBDMSCl and 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv.) of imidazole is stirred at RT for 48 hours. The reaction mixture is flash-filtered and then purified by column chromatography with pentane:DE = 4:1. 3.99 g (11.1 mmol) of the bis-silylated compound **21** are obtained, corresponding to a yield of 85%.

General data: C₁₈H₄₀O₃Si₂, formula weight = 360.69 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

Preparation of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid **22**

in accordance with D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2102-2106 [8].

A solution of 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv.) of K₂CO₃ in 44 ml of H₂O is added to a solution of 3.25 g (9.02 mmol) of the bis-silylated compound **21** in 130 ml of methanol and 44 ml of THF and stirring is carried out at RT for 1 hour. The volume of the reaction solution is then reduced to a quarter *in vacuo*. Dilution is carried out with 130 ml of saturated NaCl solution and the pH is adjusted to 4-5 with 1M KHSO₄ solution. Extraction is carried out with diethyl ether. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off using a rotary evaporator. 2.01 g (8.17 mmol) of the carboxylic acid **22** are obtained, corresponding to a yield of 90%.

General data: C₁₂H₂₆O₃Si, formula weight = 246.42 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

Preparation of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl chloride **23**

J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* **1992**, *65*, 2851-2853 [9]

362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv.) of SOCl₂ are added to a solution of 0.5 g (2.03 mmol) of carboxylic acid in 4 ml of benzene and the mixture is heated under reflux for 2 hours. The mixture is allowed to cool and the solvent is distilled off using a rotary evaporator. In order to

remove excess SOCl_2 from the reaction mixture, benzene is again added to the residue and distillation is again carried out. 494 mg (1.865 mmol, 92%) of the acid chloride **23** are obtained. This crude product is reacted further without being purified or characterised.

Preparation of 3-[6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-one **7, A. Gonzalez, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1353-1360 [10]**

A solution of 755 mg (5.845 mmol) of (4S)-4-(1-methylethyl)-2-oxazolidinone **24** in 8 ml of THF is cooled to -78°C , and 4.0 ml (6.43 mmol, 1.1 equiv.) of a n-BuLi solution (1.6M in hexane) are added dropwise thereto. Then, at -78°C , a solution of 1.703 g (6.43 mmol, 1.1 equiv.) of acid chloride **23** in 7 ml of THF is added in the course of 2 minutes. The mixture is heated to RT and 11 ml of a 1M aqueous K_2CO_3 solution are added and stirring is carried out for 15 minutes. Extraction with CH_2Cl_2 and drying over MgSO_4 are carried out and the solvent is distilled off using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 1:1. 1.352 g (3.78 mmol) of compound **7** are obtained, corresponding to a yield of 65%.

General data: $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$, formula weight = 357.56 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 173.22 (s), 154.02 (s), 63.26 (t), 62.94 (t), 58.32 (d), 35.47 (t), 32.52 (t), 28.32 (d), 25.92 (q), 25.36 (t), 24.18 (t), 18.29 (s), 17.92 (q), 14.61 (q), -5.34 (q)

Preparation of 3-[6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-one **25**

D.A. Evans, A.E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761 [11]

1.231 ml (1.231 mmol, 1.1 equiv.) of a 1M solution of NaHMDS in THF are cooled to -78°C , and a solution, cooled to 0°C , of 400 mg (1.119 mmol) of oxazolidinone **7** in 3.5 ml of THF is added dropwise thereto. Stirring is carried out at -78°C for 30 minutes; 793 mg (5.593 mmol, 5 equiv.) of MeI dissolved in 2 ml of THF are added and stirring is carried out at -78°C for 4 hours. The reaction mixture is then quenched with saturated NH_4Cl solution, extracted with diethyl ether, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 2:1, it being readily possible to separate off the small amount of undesired diastereoisomer that is formed. 328 mg (0.917 mmol) of the methylated product **25** are obtained, corresponding to a yield of 82%.

General data: $C_{19}H_{37}NO_4Si$, formula weight = 371.59 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 177.13 (s), 153.60 (s), 63.13 (t), 62.95 (t), 58.38 (d), 37.63 (d), 32.83 (t), 32.78 (t), 28.37 (d), 25.92 (q), 23.50 (t), 18.29 (s), 17.89 (q), 17.76 (q), 14.63 (q), -5.33 (q)

Preparation of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26

D.A. Evans, A.E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761 [11]

452 μ l (0.452 mmol, 1 equiv.) of a 1M solution of LAH in diethyl ether are added with the aid of a metering pump over a period of 40 minutes to a solution, cooled to 0°C, of 168 mg (0.452 mmol) of compound 25 in 3 ml of diethyl ether. If starting material can still be detected by thin-layer chromatography, further LAH solution is added dropwise until the reaction is complete. Quenching is carried out by the addition of 17 μ l of water, 17 μ l of 15% aqueous NaOH solution and 52 μ l of water.. Flash filtration is then carried out over coarse silica gel with diethyl ether and purification is carried out by column chromatography with pentane:DE = 1:1. 94 mg (0.381 mmol) of the alcohol 26 are obtained, corresponding to a yield of 84%.

General data: $C_{13}H_{30}O_2Si$, formula weight = 246.46 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51 (q), -5.29 (q)

Preparation of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4

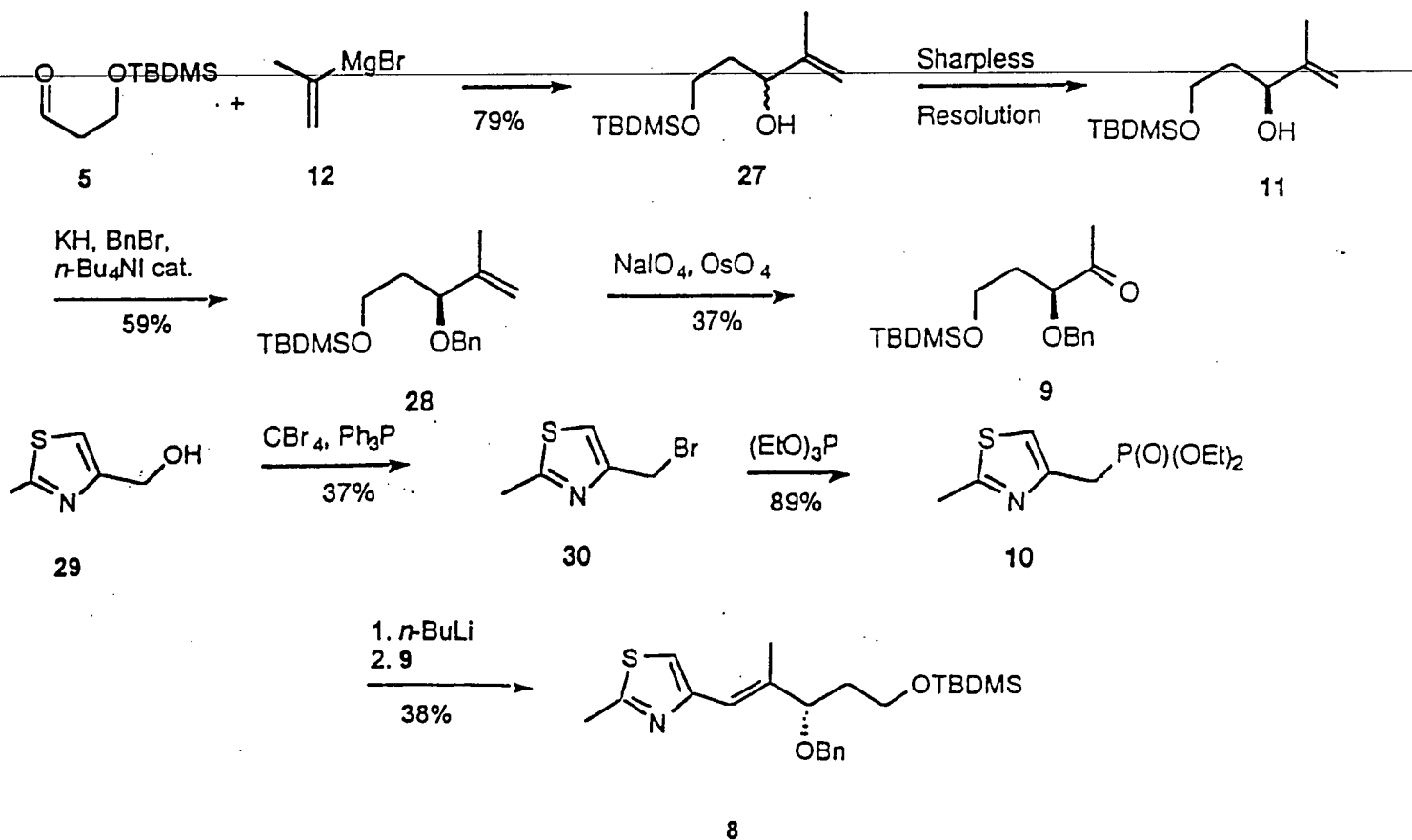
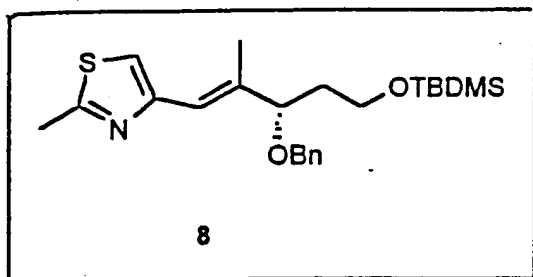
D.A. Evans, A.E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761 [11]

A solution of 64 mg (0.505 mmol, 1.4 equiv.) of oxalyl chloride in 2 ml of CH_2Cl_2 is cooled to -78°C, and 79 mg (1.011 mmol, 12.8 equiv.) of DMSO are added. After 5 minutes a solution of 89 mg (0.361 mmol) of the alcohol 26 in 1 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise thereto. Stirring is carried out at -78°C for 30 minutes and then 161 mg (1.589 mmol, 4.4 equiv.) of NEt_3 are added. The -78°C cooling bath is replaced by a -30°C bath and stirring is continued for a further one hour. The reaction mixture is then diluted with 5.2 ml of pentane, washed with 3.4 ml of a 1M aqueous $NaHSO_4$ solution and three times with 3.4 ml of water each time, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 2:1. 77 mg (0.315 mmol) of the aldehyde 4 are obtained, corresponding to a yield of 87%.

General data: $C_{13}H_{28}O_2Si$, formula weight = 244.45 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 205.24 (d), 62.81 (t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25 (q), -5.32 (q)

Synthesis of segment 8:



Working procedures for the synthesis of segment 8:

3-[(*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthesis by monosilylation of 1,3-propanediol and subsequent Swern oxidation of the resulting 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol.

General data: C₉H₂₀O₂Si; formula weight = 188.36; CAS No. [89922-82-7]

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q)

1-[(*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-pentene 27

0.2 ml of 2-bromopropene is added under N₂ to 443 mg of Mg turnings (18.2 mmol) and 1.5 ml of absolute THF so that the reaction starts. With occasional cooling, a solution of 1.7 ml of 2-bromopropene (22 mmol in total) in 6 ml of absolute THF is slowly added dropwise until all the Mg turnings have dissolved. While the mixture is still warm, a solution of 2.862 g of 1 (15.2 mmol) in 6 ml of absolute THF is added dropwise. Stirring is carried out at RT for 6 hours. 25 ml of saturated NH₄Cl solution are then added to the reaction solution and stirring is carried out for 10 minutes. The mixture is poured into 30 ml of saturated NH₄Cl solution and extracted twice with ether. The combined organic phases are washed once with saturated NH₄Cl solution and once with saturated NaCl solution. Drying over MgSO₄, concentration *in vacuo* and purification by flash chromatography (ether:pentane = 1:6) are carried out. 2.749 g of 2 (11.9 mmol; 79% of theory) are obtained in the form of a colourless oil.

General data: C₁₂H₂₆O₂Si; formula weight = 230.43

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q)

(*S*)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-pentene 11

600 mg of 2 (2.60 mmol) and 91.5 mg of (-)-diisopropyl tartrate (0.391 mmol) are dissolved under N₂ in 10.4 ml of absolute CH₂Cl₂, and 180 mg of pulverised, freshly activated molecular sieve 4Å are added. 100 ml of *n*-decane are added as internal standard for the gas chromatography. The mixture is cooled to -20°C and, with stirring, 74 mg of titanium(IV) isopropanolate (0.260 mmol) are added. After 30 minutes, an aliquot portion of about 4 drops is taken out and worked up at 0°C with a mixture of about 0.15 ml each of ether and iron(II) sulfate citric acid solution (see below). The organic phase serves as the t₀ sample for the gas chromatography. 610 ml of an approximately 3M solution of *tert*-butyl hydroperoxide in isooctane (1.82 mmol) are added. The reaction mixture is stored in a refrigerator at -22°C.

Samples are taken out once or twice daily and worked up as above. In each case the concentration of **11** is determined by gas chromatography.

After 118 hours the reaction is terminated when about 50% of **27** has reacted. At -20°C, a freshly prepared solution, cooled to 0°C, of 3.3 g of iron(II) sulfate heptahydrate and 1.1 g of citric acid monohydrate in 10 ml of distilled water is added. After being stirred vigorously for 20 minutes without further cooling, the mixture is extracted three times with CH₂Cl₂. The total organic phases are concentrated to about 10 ml and at 0°C stirred with 3 ml of NaOH solution (30% in saturated NaCl solution) for 30 minutes. Extraction with CH₂Cl₂ is again carried out three times and the combined organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash chromatography (ether:pentane = 1:6) yields 274 mg of **11** (1.19 mmol; 46% of the starting material) in the form of a colourless oil.

General data: C₁₂H₂₆O₂Si; formula weight = 230.43

(c=1, CHCl₃), [α]_D = -4.6°; ee = 90% (calculated by integration of the olefinic ¹H-NMR signals and of the ¹H-NMR-signal of the C4 methyl protons of the diastereoisomeric reaction products of **11** with S(+)-a-methoxy-a-trifluoro-methylphenylacetic acid chloride, S(+)-MTPA-Cl)

The absolute configuration of the predominant enantiomer was determined in accordance with the MOSHER method by comparing the ¹H-NMR spectra of the reaction products of **11** with S(+)-MTPA-Cl and R(-)-MTPA-Cl.

(S)-3-Benzoyloxy-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-pentene 28

0.5 ml of absolute THF is added under N₂ to 70 mg of a suspension of 35% potassium hydride in mineral oil (0.609 mmol) and the mixture is cooled to 0°C. 1.5 ml of benzyl bromide (12.6 mmol) are added thereto. With stirring, a solution of 117 mg of **11** (0.508 mmol) and 3 mg of tetra-*n*-butylammonium iodide (8 mmol) in 1 ml of absolute THF is added dropwise thereto. After 15 minutes the mixture is heated to RT. Stirring is carried out for 19 hours and then 8 ml of saturated NH₄Cl solution is sprayed in. The mixture is extracted twice with ether, and the combined organic phases are washed twice with saturated NaCl solution and once with water and dried over MgSO₄. After concentration using a rotary evaporator, the main portion of the benzyl bromide still present is removed at RT under a high vacuum. Purification by flash chromatography (ether:petroleum ether = 1:100) yields 96 mg of **28** (0.299 mmol; 59% of theory) in the form of a colourless oil.

General data: C₁₈H₃₂O₂Si, formula weight = 320.54

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40 (d), 113.54 (t), 80.03 (d), 70.07 (t), 59.71 (t), 37.18 (t), 25.97 (q), 18.30 (s), 16.75 (q), -5.28 (q), -5.31 (q)

(S)-3-Benzoyloxy-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanone 9

38 mg of **28** (118 mmol) are added to a mixture of 1.5 ml of THF and 1.5 ml of water. 48 mg of a solution of 2.5% OsO₄ in *tert*-butanol (4.7 mmol) are mixed with 0.5 ml of THF and added dropwise thereto. Stirring is carried out for 5 minutes; then 127 mg of NaIO₄ (590 mmol) are added. After being stirred vigorously at RT for 12 hours the reaction mixture is poured into 20 ml of ether and diluted with 5 ml of water. Extraction is carried out twice with ether, and the combined organic phases are dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash chromatography (ether:pentane = 1:4) yields 14 mg of **5** (43.4 mmol; 37% of theory) in the form of a greyish-brown oil.

General data: C₁₈H₃₀O₃Si; formula weight = 322.53

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=211.00 (s), 137.67 (s), 128.51 (d), 127.94 (d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43 (q)

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazole 29

Compound **29** is prepared by ring-closure of *L*-cysteine methyl ester hydrochloride with acetaldehyde, subsequent dehydrogenation over MnO₂ and reduction of the methyl ester group by LAH.

General data: C₅H₇NOS; formula weight = 129.19; CAS No. [76632-23-0]

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ=167 (s), 156.0 (s), 114.4 (d), 60.5 (t), 19.0 (q)

4-Bromomethyl-2-methylthiazole 30

60 mg of **29** (0.464 mmol) are dissolved in 1 ml of absolute ether and, with stirring, 47 mg of triphenylphosphine (0.511 mmol) and 169 mg of tetrabromomethane (0.511 mmol) are added thereto. After stirring (RT) for 16 hours, the precipitate is filtered off and washed with ether. The filtrate is concentrated and purified by flash chromatography (ether:pentane = 1:5). 33 mg of **30** (0.172 mmol; 37% of theory) are obtained in the form of a light brownish oil.

General data: C₅H₆BrNS; formula weight = 192.08

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=166.91 (s), 151.63 (s), 117.25 (d), 27.11 (t), 19.25 (q)

Compound 10

150 mg of 1 (0.78 mmol) and 300 ml of triethyl phosphite (1.75 mmol) are heated at 160°C for 1.5 hours. After cooling, the excess triethyl phosphite is distilled off *in vacuo*. Purification by flash chromatography (ether/methanol = 19:1) yields 173 mg of 2 (89% of theory) in the form of a slightly yellowish oil.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.44 (s), 145.96 (ds, ²J(C,P)=8.2 Hz), 115.67 (dd, ³J(C,P)=7.4 Hz), 62.19 (dt, 2 C, ²J(C,P)=6.4 Hz), 29.35 (dt, ¹J(C,P)=141 Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2 C, ³J(C,P)=6.0 Hz)

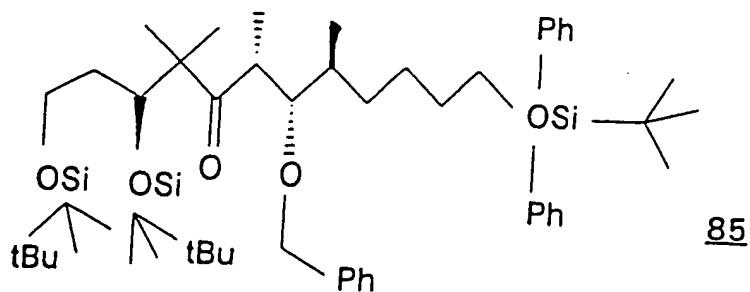
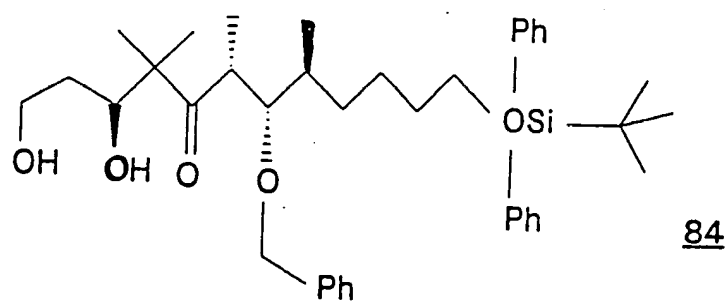
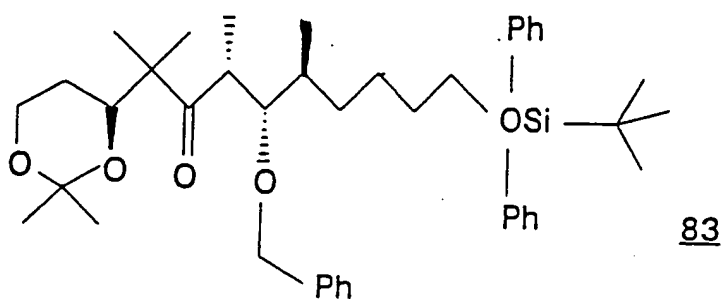
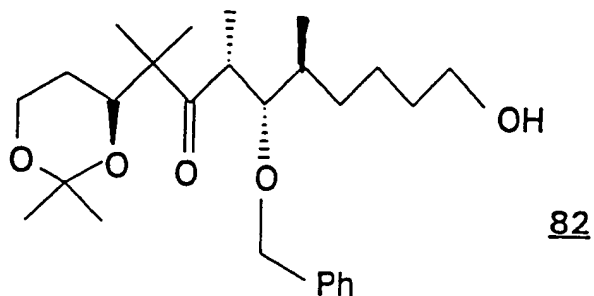
(Note: where signal multiplicity data are given in duplicate, the first symbol relates to the multiplicity caused by C,P coupling, which is visible in the spectrum, and the second symbol relates to the multiplicity caused by C,H coupling, which is not visible in the standard spectrum.)

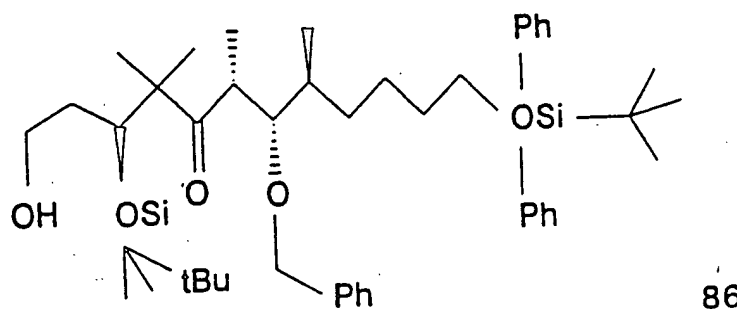
Compound 8

Under N₂, 33 mg of 2 (132 μmol) are dissolved in 2 ml of absolute THF, and the solution is cooled to -78°C. 78 ml of *n*-BuLi solution (15% in hexane; 125 mmol) are added dropwise thereto and stirring is carried out for 45 minutes. Then, at -78°C, a solution of 35 mg of methyl ketone 9 (109 μmol) in 1 ml of absolute THF is added. After slow heating to RT, stirring is carried out for a further 40 hours and then 10 ml of saturated NH₄Cl solution are added to the reaction mixture. Extraction is carried out three times using 15 ml of ether each time. The combined organic phases are washed twice with a small amount of water and once with saturated NaCl solution. After drying over MgSO₄, the solvent is distilled off using a rotary evaporator. Purification by flash chromatography (pentane/dichloromethane = 1:1, then 1:2) yields 17 mg of 4 (38% of theory) in the form of a colourless oil.

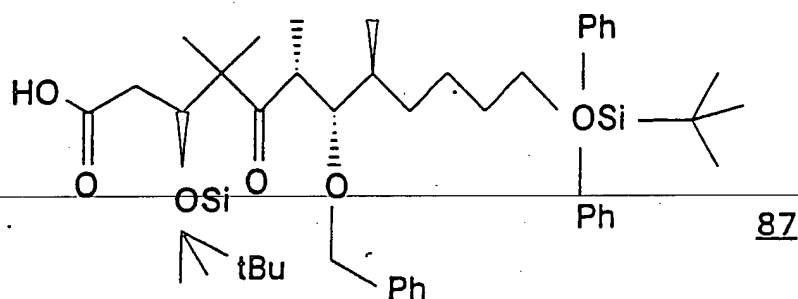
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2 C), 127.77 (d, 2 C), 127.41 (d), 121.33 (d), 115.67 (d), 82.00 (d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3 C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25 (q), -5.31 (q)

The sequence of steps up to 86 can be found in the prior art, conventional protecting group chemistry.

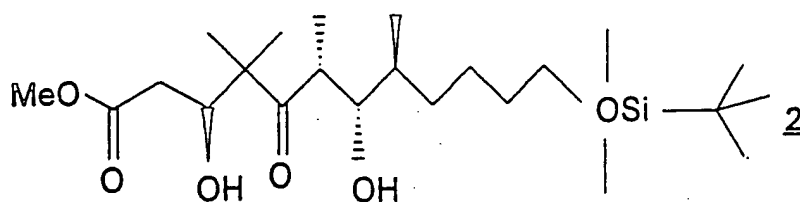




The carboxylic acid 87 is obtained by oxidation, e.g. pyridinium dichromate.



The esterification to form 2 is here carried out, for example, using DMAP/DCCI (Angew. Chem. 90, (1978), p. 556)



The invention relates also to stereoisomers of the compounds according to claims 1 to 5, as are customarily obtained in the synthesis, and also to derivatives of the compounds according to claims 1 to 5 that carry other protecting groups on the hydroxyl, carbonyl or carboxyl groups, which can be prepared in accordance with methods from the prior art.

The invention also includes processes for the preparation of the compounds according to claims 1 to 5.

Bibliography

- [1] P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390
- [2] A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csőreg, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1139-1148
- [3] H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat, P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439
- [4] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945-947
- [5] W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627
- [6] G. Wulff, W. Krüger, G. Röhle, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1387-1399
- [7] E.J. Corey, A. Venkanteswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191
- [8] D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2102-2106
- [9] J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* **1992**, *65*, 2851-2853
- [10] A. Gonzalez, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1353-1360
- [11] D.A. Evans, A.E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761

Patent claims

1. 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one, 3.
 2. 6-[(*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4.
 3. Thiazole derivative 8.
 4. (4*S*,6*S*)-10-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-one,
(the aldol reaction product of 3 and 4).
 5. (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-7-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-12-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecanoic acid methyl ester, the 7-benzyl ether of 2.
-
6. Stereoisomers of compounds according to claims 1 to 5.
 7. Derivatives of compounds according to claims 1 to 5 that carry other protecting groups on the hydroxyl, carbonyl or carboxyl groups.

Abstract

Intermediates in the total synthesis of epothilon A and B are described.

Epothilon A and B are natural substances that can be produced by microorganisms and have similar properties to taxol and are therefore of special interest in medicinal chemistry.